

1-1-2004

Drugs and Brain Plasticity(ยาและความยืดหยุ่นของสมอง)

Jintana Sattayasai

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

Sattayasai, Jintana (2004) "Drugs and Brain Plasticity(ยาและความยืดหยุ่นของสมอง)," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 28: Iss. 0, Article 7.

DOI: <https://doi.org/10.56808/3027-7922.2263>

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol28/iss0/7>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

Drugs and Brain Plasticity

Jintana Sattayasai

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Abstract

Brain plasticity is emerging as a fundamental and critical mechanism of neuronal function, which allows the brain to receive information and make the appropriate adaptive responses to subsequent related stimuli. The understanding of the mechanisms at molecular and cellular levels underlying brain plasticity is a major goal of neuroscience research. These mechanisms include regulation of signal transduction, gene expression and also structural alterations of neuronal spines and dendritic tree, and even the neurogenesis in the adult brain. As brain plasticity has many important roles in brain functions, altered plasticity could thereby contribute to psychiatric disorders. This article reviews some of the particularly significant findings in this area, and indicates the potential relevance of the brain plasticity to the etiology and the treatment of psychiatric disorders. Continued elucidation of the mechanisms underlying brain plasticity will lead to novel drug targets that could prove to be effective and rapidly acting therapeutic interventions.

Keywords: brain plasticity neuroplasticity, , neurogenesis, synaptic plasticity, learning and memory, psychotropic drugs, antidepressants, antipsychotic drugs

ยาและความยืดหยุ่นของสมอง

รศ.ดร. จินตนา สัตยาศัย

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ความก้าวหน้าด้านประสาทวิทยาศาสตร์ในปัจจุบัน ทำให้มีความเข้าใจเกี่ยวกับกระบวนการยืดหยุ่น (plasticity) ที่เกิดขึ้นในสมอง รวมทั้งความสัมพันธ์ของความยืดหยุ่นของสมองกับการเกิดโรคต่าง ๆ ทั้งทางประสาทวิทยา (neurology) และความผิดปกติทางจิต (psychiatric disorders) จากกลไกในระดับโมเลกุล เช่น การเปลี่ยนแปลงของการส่งผ่านสัญญาณประสาท (neurotransmission), การเกิด long-term potentiation (LTP), ตัวรับ glutamate, ความแข็งแรงของรอยประสานประสาท (synaptic strength) และปัจจัยเสริมการเจริญของเซลล์ประสาท (neurotrophic factors) ต่าง ๆ ทำให้สามารถเข้าใจถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาหลาย ๆ ชนิด รวมทั้งเป็นแนวทางในการพัฒนายาใหม่เพื่อให้เกิดผลในทางการรักษาที่ดีมากยิ่งขึ้น ในบทความนี้จะได้รวบรวมความรู้เกี่ยวกับกลไกและสัญญาณต่อเนืองที่เกิดขึ้นในการก่อให้เกิด plasticity ของสมอง และข้อมูลต่าง ๆ ที่แสดงให้เห็นถึงผลของยาบางชนิดที่ก่อให้เกิด plasticity ของสมอง

บทนำ

ความยืดหยุ่นของสมอง (brain plasticity) เป็นคุณสมบัติที่บ่งบอกถึงความสามารถของสมองในการเปลี่ยนแปลงเซลล์ประสาททั้งระดับโครงสร้างและการทำงาน คุณสมบัติดังกล่าวนี้มีความสำคัญอย่างมากในช่วงพัฒนาการของสมอง อย่างไรก็ตามปัจจุบันนี้เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าความยืดหยุ่นของสมองยังคงเกิดขึ้นได้ตลอดเวลา แม้ในสมองของสิ่งมีชีวิตที่เจริญเติบโตเต็มวัยแล้ว นั่นคือสมองยังคงมีความสามารถในการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ (neurogenesis) และปรับเปลี่ยนโครงสร้าง (remodelling) ของรอยประสานประสาท (synapse) ได้ตลอดช่วงอายุ โดยมีความสำคัญในการช่วยให้เซลล์ประสาทสามารถต้านการถูกทำลายจากสาเหตุต่าง ๆ จากการศึกษามากมายแสดงให้เห็นว่าการพร่องหรือสูญเสียคุณสมบัติยืดหยุ่นของสมองน่าจะสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลายชนิดทั้งทางประสาทวิทยาและจิตเวช¹⁻⁶ ในปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับความผิดปกติของความยืดหยุ่นของสมองและผลของยาที่ใช้ในการรักษาที่มีต่อความยืดหยุ่นของสมองจึงจัดเป็นขอบข่ายงานวิจัยที่มีผู้สนใจมากและยังเป็นความรู้ที่ช่วยเชื่อมต่อระหว่างประสาทวิทยาและจิตเวชศาสตร์อีกด้วย

ความยืดหยุ่นของสมองและการส่งผ่านสัญญาณต่อเนือง

(Brain Plasticity and Signal Transduction Cascade)

การเกิด plasticity ของสมองนั้นสามารถเกิดได้อย่างรวดเร็วและพบได้ทั่วไปในหลาย ๆ บริเวณ โดยการกระตุ้นแบบยาวนาน หรือที่เรียกว่า long-term potentiation (LTP) จะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของปุ่มแหลมของใยประสาทนำเข้า (dendritic spines) ซึ่งบ่งบอกถึงการเกิด dendritic remodelling และเพิ่มรอย

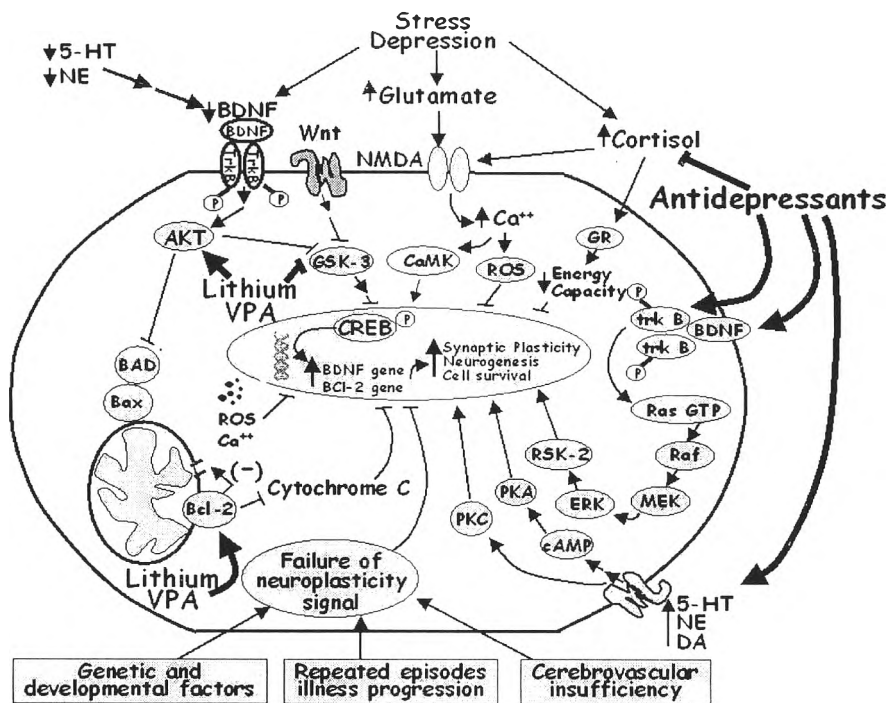
ประสานประสาท ในปัจจุบันนี้มีผู้ให้ความสนใจศึกษาเกี่ยวกับกลไกในระดับโมเลกุลของการเกิด LTP เป็นอย่างมากเนื่องจากการที่ plasticity ของสมองมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคต่าง ๆ มากมาย และความรู้เกี่ยวกับกลไกในระดับโมเลกุลของการเกิด plasticity ของสมองยังช่วยให้เกิดความเข้าใจเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของยาต่าง ๆ มากมายรวมทั้งเป็นแนวทางในการพัฒนายาใหม่ในการรักษาโรคอีกด้วย

กระบวนการที่ทำให้เกิด plasticity ของสมองอาจผ่านทางตัวรับของสารส่งผ่านประสาทหลายชนิดรวมทั้งสารการเจริญของเซลล์ประสาท (neurotrophic factors) เช่น brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ผลต่อเนื่องจากการกระตุ้นตัวรับจะมีเส้นทางถ่ายทอดสัญญาณภายในเซลล์หลายเส้นทาง ดังแสดงในรูปที่ 1^(5,7-9) ตัวรับของสารส่งผ่านประสาท glutamate ชนิด NMDA (N-methyl-D-aspartate) นับว่ามีความสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของรอยประสานประสาทแบบยาวนาน การกระตุ้นรับ NMDA จะทำให้อิออนแคลเซียมผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์และไปกระตุ้น CaMK (calcium/calmodulin-dependent protein kinase) จากนั้นจะทำให้มีการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ CREB (cAMP response element binding protein) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีส่วนในการเกิดการถอดรหัสของนิวเคลียสโดยเฉพาะจีนของ BDNF และ Bcl-2 ซึ่งมีความสำคัญในการสร้างเสริมและปกป้องเซลล์ประสาท และเสริม plasticity ของสมอง นอกจากนี้ยังพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์กลุ่มที่ต้านออกซิเดชัน (antioxidant enzymes) และ heat-shock proteins เพื่อช่วยลดอันตรายที่จะเกิดแก่เซลล์ด้วย

การกระตุ้นการถอดรหัสจีนผ่านทาง CREB อาจเป็นกลไกที่สามารถใช้ในการอธิบายถึงผลของยาหลาย ๆ ชนิดที่มีต่อ plasticity ของสมอง และความเข้าใจ (cognition) ได้ ตัวอย่างเช่น สารที่ต้านตัวรับ cholinergic หรือ glutamate จะทำให้รบกวนความจำ ในขณะที่สารกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (CNS stimulants) หรือยาแก้ภาวะซึมเศร้าซึ่งออกฤทธิ์ผ่าน serotonin, dopamine หรือ norepinephrine จะเสริมความเข้าใจ

สำหรับ BDNF จะออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ tyrosine kinase B (trkB) ทำให้เร่งการเกิด neuroplasticity ผ่านทางหลาย ๆ กลไกรวมทั้งการกระตุ้นผ่าน ERK (extracellular response kinase) หรืออาจเรียกเป็น MAPK (mitogen-activated protein kinase) และยับยั้ง GSK-3 (glycogen synthase kinase-3) การกระตุ้น CREB ยังอาจเกิดผ่าน PKC (protein kinase C) และ PKA (protein kinase A) โดย serotonin, dopamine และ norepinephrine ก็ได้

มีปัจจัยหลายอย่าง ที่สามารถทำให้เกิดความบกพร่องจนถึงขั้นยับยั้งกระบวนการ neuroplasticity ซึ่งส่งผลให้เกิดการสูญเสียความสามารถในการปรับตัวของระบบประสาท จนถึงเกิดการตายของเซลล์และแสดงออกในรูปแบบของความผิดปกติของระบบประสาท เช่น ภาวะเครียด การผิดปกติของระบบหลอดเลือดสู่สมอง และปัญหาจากพันธุกรรม เป็นต้น ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าโรคหลายชนิดที่จัดเป็นโรคเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative disorders) เช่น Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington disease และ stroke และโรคทางจิตเวช เช่น ภาวะซึมเศร้า และโรคจิตเภท (schizophrenia) น่าจะเกี่ยวข้องกับความพร่องทางกระบวนการ neuroplasticity



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงกลไกในการเกิด neuroplasticity และปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลกระทบต่อเส้นทางการถ่ายทอดสัญญาณในหลาย ๆ เส้นทาง ความเครียด (stress) และภาวะซึมเศร้า (depression) จะมีผลลดความสามารถในการแก้ไขและปรับตัวของเซลล์ประสาท ทำให้พบว่าสมองบางส่วนมีปริมาตรลดลง และพบการตายและฝ่อของเซลล์ประสาทเมื่อเกิดความผิดปกติเกี่ยวกับอารมณ์ (mood disorders) ความเครียดและภาวะซึมเศร้าสามารถส่งผลผ่านทางหลายกลไก ตัวอย่างเช่น ลดระดับของ BDNF, เสริมการส่งผ่านสัญญาณประสาทของระบบ glutamatergic ทางตัวรับ NMDA, และลดพลังงานของเซลล์ โดยปกติแล้วสารที่เป็น neurotrophic factors เช่น BDNF จะเสริมการอยู่รอดของเซลล์โดยผ่าน 2 เส้นทาง ได้แก่ PI-3-kinase และ ERK-MAP-kinase จากนั้นจะทำให้มีการเพิ่มการสร้างโปรตีนหลายชนิดโดยเฉพาะโปรตีนที่ช่วยปกป้องเซลล์ ได้แก่ Bcl-2 ซึ่ง Bcl-2 มีผลลดการปลดปล่อย Ca⁺⁺ และ cytochrome C, ลดการทำงานของเอนไซม์ caspase และเร่งการดึง Ca⁺⁺ กลับเข้าไมโทคอนเดรีย การได้รับยาแก้ซึมเศร้าหลายชนิดจะเพิ่มการสร้าง BDNF และตัวรับอื่นได้แก่ TrkB นอกจากนี้ยังมีผลผ่านทางตัวรับของ 5-HT และ NE ทำให้กระตุ้น neuroplasticity ผ่านทาง PKC และ PKA ยาในกลุ่ม mood stabilizers เช่น lithium และ valproate ก็สามารถเพิ่ม Bcl-2 และยับยั้ง GSK-3 ทำให้มีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาทได้ ปัจจัยทางพันธุกรรมและการพัฒนาของระบบประสาท (genetic and developmental factors) และโรคอื่น ๆ เช่นในระบบหลอดเลือดก็สามารถส่งผลกระทบต่อเส้นทางการเกิด neuroplasticity ได้เช่นกัน BDNF, brain derived neurotrophic factor; trkB, tyrosine kinase receptor for BDNF; Bcl-2 และ Bcl-x, anti-apoptotic members of the Bcl-2 family; BAD และ Bax, pro-apoptotic members of the Bcl-2 family; Ras, Raf, MEK, ERK, components of the ERK-MAP kinase pathway; CREB, cyclic AMP responsive element binding protein; Rsk-2, ribosomal kinase; GSK-3, glycogen synthase kinase; PKA, protein kinase A; PKC, protein kinase C; ATK, agammaglobulinaemia tyrosine kinase; ROS, reactive oxygen species; GR, glucocorticoid receptor (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 5,7-9)

จากการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงที่ได้จากผู้ป่วย Alzheimer's disease พบว่าเซลล์เหล่านั้นมีการทำงานของ CaMK น้อยกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁰⁾ ปริมาณของ GSK-3 ใน Alzheimer และ stroke ก็มีมากผิดปกติซึ่งน่าจะสัมพันธ์กับการเกิด tau protein และการตายของเซลล์ประสาท⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ GSK-3 ยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางอารมณ์เช่น bipolar disorder ทำให้ GSK-3 เป็นเป้าหมายในการพัฒนายาที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางระบบประสาทอีกตัวหนึ่ง

ยาและผลที่มีต่อ plasticity ของสมอง

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันนี้จะเป็นที่ยอมรับกันแล้วว่า plasticity ของสมองน่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลายชนิด แต่ความรู้เกี่ยวกับผลของยาที่ใช้ในการรักษาโรคดังกล่าวที่มีต่อ plasticity ของสมองก็ยังมีไม่มากนัก ในที่นี้จึงขอรวบรวมเฉพาะยาบางชนิดที่มีข้อมูลค่อนข้างมากในปัจจุบัน

ยาแก้ซึมเศร้า

การรักษาภาวะซึมเศร้าด้วยยานั้นในปัจจุบันนี้ สามารถเลือกใช้ได้มากมายหลายชนิด โดยยาแก้ซึมเศร้าจะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันทำให้สามารถจัดกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ออกได้เป็นหลายกลุ่ม เช่น กลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ monoamine oxidase (MAOIs), กลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) ออกฤทธิ์ยับยั้งการดึงกลับเข้าสู่ปลายประสาทของ noradrenaline และ serotonin โดยเกิดการยับยั้งแบบแข่งขัน (competitive) และ กลุ่ม atypical หรือ second generation ยาในกลุ่มต่าง ๆ เหล่านี้จะมีผลเน้นต่อ noradrenaline และ serotonin แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม second generation แบ่งตามการออกฤทธิ์

พวดยา (drug class)	ตัวอย่าง
ต้านตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดอัลฟ่า ₂ และ 5-HT _{2,3} (NaSSAs)	Mianserin, mirtazapine
ยับยั้งการดึงกลับของ 5-HT อย่างเฉพาะเจาะจง (SSRIs)	Citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline
ยับยั้งการดึงกลับของ 5-HT และต้านตัวรับ 5-HT ₂ (SARIs)	Trazodone, nefazodone
ยับยั้งการดึงกลับของ noradrenaline (NRI)	Reboxetine
เสริมการดึงกลับของ 5-HT อย่างเฉพาะเจาะจง (SSRE)	Tianeptine
อนุพันธ์ (analog) ของ benzodiazepines	Alprazolam
ยับยั้งการดึงกลับของ noradrenaline และ dopamine (NDRI)	Bupropion
ยับยั้งการดึงกลับของ 5-HT และ noradrenaline (SNRI)	Venlafaxine

ถึงแม้ยาแก้ซึมเศร้าจะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลาย แต่ผลการรักษาภาวะซึมเศร้าในทางคลินิกก็มิได้มีความแตกต่างกันมากนัก ทั้งนี้ผลการรักษาว่าจะพบได้ชัดเจนจะต้องใช้เวลาอย่างน้อย 2-3 สัปดาห์หลังเริ่มได้รับยาทั้ง ๆ ที่ผลของยาที่มีต่อสารส่งผ่านประสาทจะเกิดได้อย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดความสนใจว่าผลการรักษาภาวะซึมเศร้าน่าจะเกิดจากผลต่อเนื่องที่ตามมาซึ่งอาจเกิดได้หลายแนวทาง เช่นการเกิดการปรับในระดับตัวรับที่รอยประสานประสาท รวมทั้งการส่งเสริมกระบวนการ plasticity ภายในสมอง นอกจากนี้จากการ

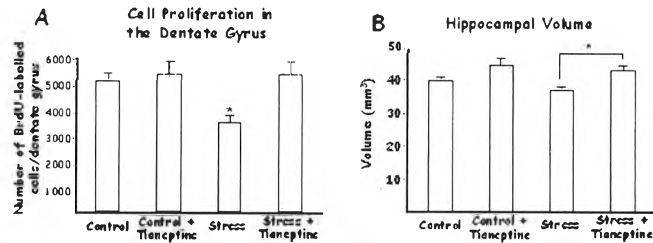
กระบวนการ plasticity ยังมีความสำคัญกับการเกิดการเรียนรู้และความจำ ผลต่อ plasticity จึงน่าจะมีประโยชน์อย่างมากต่อการรักษาภาวะซึมเศร้าเนื่องจากผู้ป่วยมักจะมีปัญหาการเรียนรู้และความจำร่วมด้วย จากการศึกษามากมายทำให้มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของยาแก้ซึมเศร้ากับ plasticity ทั้งในการเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ และการปรับเปลี่ยนของรอยประสานประสาท โดยเฉพาะยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม selective serotonin reuptake enhancer (SSRE) ได้แก่ tianeptine

จากการศึกษาเกี่ยวกับผลของยาแก้ซึมเศร้า ที่มีต่อการฝ่อของเซลล์ประสาทไพรามิทัลในฮิปโปแคมปัสส่วน CA₃ ได้มีการรายงานไว้ว่าสัตว์ทดลองที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้า tianeptine สามารถแก้ไขผลของความเครียดในการทำให้เกิดการฝ่อของเซลล์ไพรามิทัล CA₃ ได้ ทั้งนี้ผู้วิจัยรายงานว่าไม่พบผลดังกล่าว เมื่อใช้ยาแก้ซึมเศร้า fluoxetine ซึ่งอยู่ในกลุ่ม SSRIs^(12,13) ผลต่อ LTP ในสมองส่วน CA1 ของฮิปโปแคมปัสก็พบความแตกต่างระหว่าง กลุ่ม SSRE และ SSRIs จากการทดลองในหนูพบว่า fluoxetine สามารถยับยั้งการเกิด LTP ได้ในลักษณะคล้ายกับผลที่เกิดจากความเครียด ในขณะที่ tianeptine ไม่มีผลต่อ LTP ของหนูปกติ และจะแก้ไขผลของความเครียดที่มีต่อ LTP อีกด้วย⁽¹⁴⁾ เป็นที่น่าสนใจว่าทั้ง tianeptine และ fluoxetine เป็นยาที่ใช้แก้ซึมเศร้าได้โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ตรงกันข้าม โดย tianeptine จะเสริมการดึงกลับของ serotonin เข้าสู่ปลายประสาทขณะที่ fluoxetine มีฤทธิ์ยับยั้ง การที่ยาทั้งสองชนิดมีผลในการป้องกันผลของความเครียดต่อการทำให้เกิดการฝ่อของใยประสาทนำเข้าของเซลล์ไพรามิทัลใน CA₃ ต่างกัน อาจเป็นสิ่งที่ช่วยบ่งบอกความแตกต่างของผลการรักษาที่พบในทางคลินิกก็ได้

ยาแก้ซึมเศร้า tianeptine นอกจากจะเสริมการเกิด neuroplasticity ทั้งโดยเพิ่มความยืดหยุ่นของใยประสาทนำเข้า และเพิ่มการเกิดเซลล์ประสาทใหม่ในฮิปโปแคมปัสและลดการฝ่อของฮิปโปแคมปัส⁽¹⁵⁾ (รูปที่ 3) ทำให้แก้ไขอาการซึมเศร้า และแก้ไขความผิดปกติเกี่ยวกับความจำแล้ว^(16,17) ยังสามารถยับยั้งการเกิด apoptosis ของเซลล์ประสาทในสมองหลาย ๆ ส่วน⁽¹⁸⁾ (รูปที่ 2) โดยเฉพาะที่บริเวณ temporal cortex และ subgranular zone ซึ่งผลดังกล่าวอาจมีผลผ่านทางฤทธิ์ต่อสารจำพวก cytokines เช่น interleukin-1 และ tissue necrotic factor (TNF) ทั้งนี้สารจำพวก cytokines ในระบบประสาทส่วนกลาง มีความสำคัญในการทำให้เกิดการเสื่อมสลายและการตายของเซลล์ประสาททั้งจากภาวะเครียดและการขาดออกซิเจน (hypoxia) รวมทั้งมีส่วนร่วมในการก่อให้เกิดภาวะซึมเศร้า และกระบวนการเรียนรู้และความจำ รวมทั้งความผิดปกติอื่น ๆ อีกหลายอย่างโดยสามารถเชื่อมโยงกับการทำงานของระบบสารส่งผ่านประสาทกลุ่ม amines ได้^(29,20) มีรายงานว่า tianeptine มีผลต้าน cytokines ทำให้ป้องกันการตายของเซลล์ประสาทที่เกิดจากภาวะขาดออกซิเจน⁽²¹⁾ รวมทั้งผลเสียต่าง ๆ ที่เกิดจาก cytokines⁽²²⁾

การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าก็พบว่า กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าจะมีการเพิ่มขึ้นของ phosphorylated CREB ใน T lymphocytes อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา⁽²³⁾

การที่พบว่ายาแก้ซึมเศร้าสามารถแก้ไขผลเสียต่อเซลล์ประสาทอันเกิดจากความเครียดได้ทั้งในระดับเซลล์และระดับโมเลกุล ส่งผลให้มีการเพิ่ม neuroplasticity และเกิดการปรับโครงสร้างของเซลล์ประสาท ทำให้เป็นการสนับสนุนสมมติฐานที่ว่า neuroplasticity น่าจะมีบทบาทในการเกิดพยาธิสภาพของความผิดปกติด้านอารมณ์ รวมทั้งเป็นจุดมุ่งหมายในการรักษาภาวะซึมเศร้าอีกด้วย อย่างไรก็ตามการหยุดยาแก้ซึมเศร้าอย่างไม่เหมาะสมก็จะทำให้เกิดผลเสียต่อ plasticity ได้เช่นกัน⁽²⁴⁾ (รูปที่ 3)



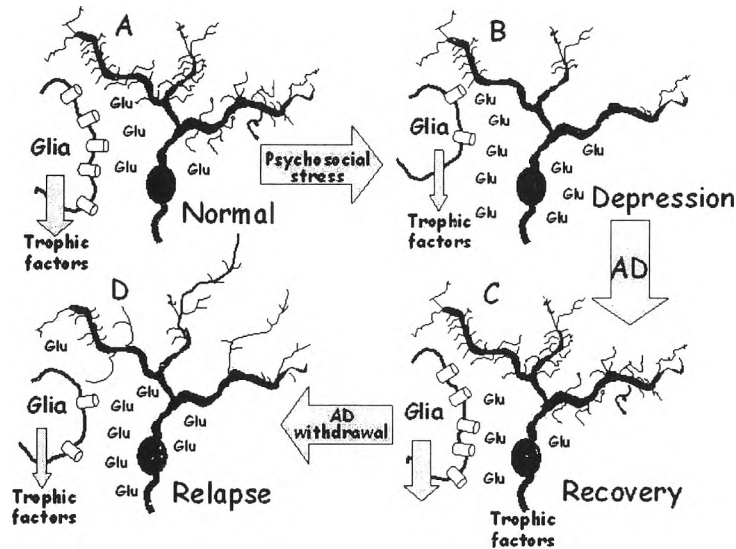
รูปที่ 2 ผลของ tianeptine ในการต้านผลของความเครียดที่มีต่อ การสร้างเซลล์ใหม่ (A) และปริมาตรของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (B) (จากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 15)

ยาที่ใช้ใน Alzheimer disease

ยาที่ใช้ใน Alzheimer disease จัดเป็นยาที่ต้องเสริมการเรียนรู้และความจำของผู้ป่วย ถึงแม้ว่าผลการรักษาของยาที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันยังไม่ดีมากนัก แต่ก็เชื่อว่ายาที่ใช้ใน Alzheimer disease ควรเสริมหรือเร่ง plasticity ของสมอง จากการศึกษาในกลุ่ม anticholinesterase ที่ใช้ในทางคลินิกก็พบข้อมูลว่ายาดังกล่าวน่าจะมีผลต่อ plasticity ของสมองได้⁽²⁵⁾ รอยประสานประสาทชนิด cholinergic โดยเฉพาะที่พบในฮิปโปแคมปัสน่าจะเป็นส่วนที่มีคุณสมบัติ plasticity อย่างชัดเจน ทั้งนี้การกระตุ้นประสาทชนิด cholinergic จะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงชนิด use-dependent plasticity ได้⁽²⁶⁾ ทั้งนี้ acetylcholine จะส่งผลต่อกระบวนการ plasticity โดยผ่านทาง protein kinase C⁽⁵⁾ ยา anticholinesterase เช่น tacrine ยังมีผลต่อสารที่เกี่ยวข้องกับสัญญาณต่อเนื่องในการทำให้เซลล์ตายได้ มีรายงานว่า tacrine สามารถป้องกันเซลล์จาก H₂O₂ โดยลดการสร้าง BAX และ p53⁽²⁷⁾

ยารักษาโรคจิต

ยารักษาโรคจิต (antipsychotics) นับเป็นยาอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งมีผู้ให้ความสนใจเกี่ยวกับผลของยาที่มีต่อคุณสมบัติ plasticity ของสมองที่น่าจะเป็นส่วนที่สำคัญต่อการให้ผลการรักษาทางคลินิก โรคจิตเภทหรือ schizophrenia เป็นโรคจิตชนิดหนึ่งซึ่งพบได้บ่อย จากข้อมูลในปัจจุบันเชื่อว่าการเกิดโรคจิตเภท น่าจะสัมพันธ์กับความผิดปกติของเครือข่ายระบบประสาทโดยเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงพัฒนาการ นอกจากนี้การที่โรคจิตเภทจะมีการก้าวหน้าของโรคอยู่ตลอดเวลาและยังพบความผิดปกติของสารในเส้นทางการควบคุมกระบวนการ plasticity ทำให้เชื่อได้ว่ามีกลไกการเกิดโรคน่าจะเกี่ยวข้องกับ plasticity⁽²⁸⁾



รูปที่ 3 ภาพแสดงผลของภาวะซึมเศร้า ยาแก้ซึมเศร้า (AD) และการเลิกใช้ยาแก้ซึมเศร้าในลักษณะที่ไม่เหมาะสม ที่มีต่อ neuroplasticity A, แสดงลักษณะปกติของเซลล์ประสาทและเซลล์เกลีย เมื่อเกิดภาวะซึมเศร้าจาก psychosocial stress , B, จะทำให้ลดการสร้าง trophic factors ต่าง ๆ ส่งผลให้จำนวนเซลล์เกลียและ glutamate transporters () ลดลง ระดับของ glutamate (Glu) ที่รอบประสานประสาทจึงเพิ่มสูงขึ้น และเริ่มกระบวนการทำลายเซลล์ จนพัฒนากลายเป็นภาวะซึมเศร้า การให้การรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้า, C, สามารถแก้ไขพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นได้ อย่างไรก็ตามถ้ามีการหยุดยาโดยไม่เหมาะสม, D, จะทำให้เกิดการฝ่อของรอยประสานประสาทและ dendrites ได้ (จากเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 24)

จากการศึกษาถึงผลของยารักษาโรคจิตต่อการเพิ่มจำนวนรวมทั้งการอยู่รอดของเซลล์ในฮิปโปแคมปัสของหนูขาวที่โตเต็มวัย⁽²⁹⁾ ผลปรากฏว่า clozapine ในขนาดต่ำอาจเพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์ (มีผลเพิ่ม cytogenesis) ได้แต่ไม่สามารถเพิ่มจำนวนเซลล์ประสาท (ไม่มีผลเพิ่ม neurogenesis) การใช้ clozapine ในขนาดสูง หรือ haloperidol ไม่พบการเปลี่ยนแปลงใด ๆ

บทสรุป

ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิด บทบาท หน้าที่ และการควบคุมกระบวนการเกิด plasticity ของสมองในปัจจุบันนี้ ทำให้เกิดความเข้าใจทั้งในกลไกการเกิดโรค กลไกของยาในการรักษาโรค รวมทั้งการที่ยาให้ผลตอบสนองทางคลินิกที่แตกต่างกัน (ตั้งตัวอย่างเช่น ยาแก้ภาวะซึมเศร้า) นอกจากนี้การที่คุณสมบัติเกี่ยวกับ plasticity ของสมองมีความสำคัญในการทำงานของระบบประสาทมากมายหลายอย่าง โดยเฉพาะการเรียนรู้และความจำ การปรับตัวของระบบประสาทต่อภาวะคุกคาม การแก้ไขความบกพร่องในกรณีที่มีการทำลาย

ของเซลล์ประสาท ดังนั้นสัญญาณต่อเนืองที่เกิดในกระบวนการ plasticity ของสมองจึงเป็นจุดสนใจที่มีผู้พยายามพัฒนาาใหม่ ๆ มากยิ่งขึ้น ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ต่อการรักษาโรคทั้งเกิดจากการเสื่อมของเซลล์ประสาทและโรคทางจิตเวช สำหรับยาที่มีใช้อยู่แล้วเมื่อทราบถึงผลต่อ plasticity ของสมองก็กลายเป็นแนวทางที่จะนำยาดังกล่าวมาใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย ทั้งในแง่การรักษาโรคโดยตรงและการเพิ่ม plasticity ของสมองเพื่อแก้ไขกลุ่มอาการอื่นที่เกิดร่วมตัวอย่างเช่น การเรียนรู้และความจำ

เอกสารอ้างอิง

1. Eisch AJ, Nestler EJ. To be or not to be: adult neurogenesis in antidepressant action. *Clin Neurosci Res* 2002; 2: 93-108.
2. Silva AJ. Molecular and cellular cognitive studies of the role of synaptic plasticity in memory. *J Neurobiol* 2003; 54: 224-237.
3. Spedding M, Neau I, Harsing L. Brain plasticity and pathology in psychiatric disease: sites of action for potential therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 33-40.
4. Blanpied TA, Ehlers MD. Microanatomy of dendritic spines: emerging principles of synaptic morphology in psychiatric and neurological disease. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1121-1127.
5. Johnston MV. Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev* 2004; 26: 73-80.
6. Frost DO, Tamminga CA, Medoff DR, Caviness V, Innocenti G, Carpenter WT. Neuroplasticity and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 540-543.
7. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001; 7: 541-547.
8. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev* 2004; 45: 104-114.
9. Jay TM. Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 375-390.
10. Cavazzin C, Bonvicini C, Nocera A, Racchi M, Kasahara J, Tadito D, Gennarelli M, Govoni S, Racagni G, Popoli M. Expression and phosphorylation of Ca^{2+} kinase II in cultured Alzheimer fibroblasts. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 1187-1196.
11. Bhat RV, Budd Haeberlein SL, Avila J. Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies. *J Neurochem* 2004; 89: 1313-1317.
12. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1181-1191.
13. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC, Cameron H, McEwen BS. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol* 1992; 222: 157-162.

14. Shakesby AC, Anwyl R, Rowan MJ. Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents. *J Neurosci* 2002; 22: 3638-3644.
15. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 12796-12801.
16. Morris RG, Kelly S, Burney D, Anthony T, Boyer PA, Spedding M. Tianeptine and its enantiomers: effects on spatial memory in rats with medial septum lesions. *Neuropharmacology* 2001; 41: 272-281.
17. Meneses A. Tianeptine: 5-HT uptake sites and 5-HT₁₋₇ receptors modulate memory formation in an autoshaping Pavlovian/instrumental task. *Neurosci Behav Rev* 2002; 26: 309-319.
18. Lucassen PJ, Fuchs E, Czeh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 789-796.
19. Spedding M, Neau I, Harsing L. Brain plasticity and pathology in psychiatric disease: sites of action for potential therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 33-40.
20. Szelenyi J, Selmeczy Z. Immunomodulatory effect of antidepressants. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 428-432.
21. Plaisant F, Dommergues MA, Spedding M, Cecchelli R, Brillault J, Kato G, Munoz C, Gressens P. Neuroprotective properties of tianeptine: interactions with cytokines. *Neuropharmacology* 2003; 44: 801-809.
22. Castanon N, Bluthé RM, Dantzer R. Chronic treatment with the atypical antidepressant tianeptine attenuates sickness behavior induced by peripheral but not central lipopolysaccharide and interleukin-1 β in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 154: 50-60.
23. Koch JM, Kell S, Hinze-Selch D, Aldenhoff JB. Changes in CREB-phosphorylation during recovery from major depression. *J Psychiatric Res* 2002; 36: 369-375.
24. Harvey BH, McEwen BS, Stein DJ. Neurobiology of antidepressant withdrawal: implications for the longitudinal outcome of depression. *Biol Psychiatry* 2002; 54: 1105-1117.
25. Allain H, Bentue-Ferrer D, Gandon JM, Le Doze F, Belliard S. Drugs used in Alzheimer's disease and neuroplasticity. *Clin Ther* 1997; 19: 4-15.
26. Colgin LL, Kubota D, Lynch G. Cholinergic plasticity in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 2872-2877.
27. Wang R, Zhou J, Tang XC. Tacrine attenuates hydrogen peroxide-induced apoptosis by regulating expression of apoptosis-related genes in rat PC12 cells. *Brain Res Mol Brain Res* 2002; 107: 1-8.

28. Frost DO, Tamminga CA, Medoff DR, Caviness V, Innocenti G, Carpenter WT. Neuroplasticity and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 540-543.
29. Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1063-1069.